

# Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazada con amenaza de parto pretérmino tratada con nifedipina oral

Drs. Duly Torres-Cepeda, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, María Labarca-Acosta, Oneida Delgado-Delgado, Joel Santos-Bolívar, Nadia Reyna-Villasmil.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las modificaciones en Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazadas con amenaza de parto pretérmino tratada con nifedipina oral como tocolítico.

**Métodos:** Se seleccionaron 50 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. Las pacientes recibieron nifedipina a una dosis inicial de 30 mg sublinguales seguida por una dosis oral de 20 mg dos a cuatro veces al día. La dosis máxima fue de 120 mg cada 24 horas. Se midieron los índices de pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sistólico / diastólica de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal antes y después del tratamiento.

**Ambiente:** Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

**Resultados:** La edad materna promedio al inicio del estudio fue de  $26,9 \pm 6,9$  años y la edad gestacional promedio fue de  $30,3 \pm 2,6$  semanas. La duración promedio del tratamiento fue de  $4,8 \pm 1,5$  días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de la frecuencia cardíaca materna y fetal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica antes y después del tratamiento con nifedipina oral ( $P = ns$ ). No se encontraron diferencias significativas en los índices de pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sistólico / diastólica en las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal antes y después del tratamiento con nifedipina oral ( $P = ns$ ).

**Conclusión:** El uso de nifedipina oral como tocolítico no produce modificaciones significativas en las mediciones Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazadas con amenaza de parto pretérmino.

Palabras clave: Amenaza de parto pretérmino. Nifedipina. Flujo sanguíneo. Ecografía Doppler.

## SUMMARY

**Objective:** To determine modifications of Doppler of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women with threatened pre-term labor treated with oral nifedipine as tocolytic agent.

**Methods:** Fifty patients with diagnosis of threatened pre-term labor were selected. Patients received an initial dose of 30 mg of sub lingual nifedipine followed by an oral dose of 20 mg twice to four times a day. A maximum dosage was of 120 mg each 24 hours. The pulsatility index, resistance index and systolic/diastolic blood flow ratio of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries were measured before treatment and after treatment.

**Setting:** Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

**Results:** Maternal mean age at beginning of study was  $26.9 \pm 6.9$  years-old and gestational mean age was  $30.3 \pm 2.6$  weeks. Mean duration of treatment was  $4.8 \pm 1.5$  days. There were not found significant differences in mean values of maternal and fetal heart rate, systolic blood pressure and diastolic blood pressure before and after treatment with oral nifedipine ( $p = ns$ ). There were not found significant differences in pulsatility index, resistance index and systolic/diastolic blood flow ratio of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries before and after treatment ( $p = ns$ ).

**Conclusion:** The use of oral nifedipine as tocolytic agent did not produce significant modifications in Doppler measurements of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women with threatened pre-term labor.

Key words: Threatened preterm labor. Nifedipine. Blood flow. Doppler Ultrasound.

## INTRODUCCIÓN

La prematuridad es la principal causa de mortalidad neonatal, así como de una parte considerable de la morbilidad a corto y largo plazo relacionada con el nacimiento (1,2). El parto pretérmino espontáneo es responsable de más de un 50 % de los nacimientos pretérmino, y su etiología así como su manejo, sigue siendo causa de discusión (2). Su patogénesis es aún discutida y no está claro si el parto pretérmino representa una activación temprana idiopática del trabajo de parto normal o es el resultado de algún mecanismo patológico (3,4). Existen algunas teorías acerca de la iniciación del trabajo de parto, como son: disminución brusca de las concentraciones de progesterona (demostrada en ovejas), liberación de oxitocina (sí bien las concentraciones de oxitocina y su depuración son estables durante todo el embarazo y no aumentan antes del trabajo de parto) y activación decidual prematura (ocurriría en el contexto de una infección oculta del tracto genital superior). Esta última teoría parece ser la más aceptada (3).

El tratamiento tocolítico tiene un lugar bien definido en el manejo de parto pretérmino, con lo que se busca: permitir la referencia de la madre a un hospital especializado en embarazos de alto riesgo, prolongar el embarazo por 48 horas para optimizar los efectos benéficos de los esteroides sobre la maduración pulmonar fetal y prolongar el embarazo en un intento de disminuir las complicaciones perinatales (5,6). Los betamiméticos han sido recomendados como el tratamiento tocolítico estándar, ya que reducen el número de partos que ocurren en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento, comparado con el placebo (7). Sin embargo, no se han asociado con una disminución en la morbilidad y mortalidad neonatal y su uso produce un número substancial de efectos adversos maternos (8,9).

La nifedipina, una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, es un relajante efectivo de la musculatura lisa con baja toxicidad y teratogenicidad (10,11). Su uso como agente tocolítico ha sido restringido debido a las preocupaciones relacionadas a los efectos adversos sobre el flujo placentario. Algunos estudios en animales sugirieron que los bloqueadores de los canales de calcio estaban asociados con alteración del flujo sanguíneo uterino, lo cual resultaría en hipoxemia y acidemia fetal (9,12). Sin embargo, estudios en embarazos humanos no confirmaron alteraciones significativas (13,14). Las respuestas cardiovasculares fetales (diferentes a las observadas en la circulación placentaria) son poco conocidas.

El objetivo de la investigación fue determinar las modificaciones en la evaluación Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazadas con amenaza de parto pretérmino tratada con nifedipina oral como tocolítico.

## MÉTODOS

Se incluyeron a todas las pacientes con edad gestacional entre 28 y 35 semanas y diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, la cual se definió como la presencia de contracciones uterinas regulares (6 o más por hora y con una duración de más de 30 segundos) con o sin evidencia de dilatación y / o borramiento cervical y membranas íntegras. Se excluyeron las pacientes con gestaciones múltiples, embarazos iguales o mayores de 36 semanas, con condiciones médicas que contraindiquen el uso de nifedipina, presencia de infección intrauterina, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, hemorragia anteparto o polihidramnios. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Las pacientes recibieron tratamiento con nifedipina una dosis inicial de 30 mg sublinguales seguida por una dosis oral de 20 mg dos a cuatro veces al día. La dosis máxima fue de 120 mg cada 24 horas. A todas las pacientes se les administró betametasona (12 mg por 2 días) para promover la maduración pulmonar fetal.

Todas las pacientes se hospitalizaron y se les realizó la ecografía antes y después del uso de la nifedipina. La presión arterial y la frecuencia cardíaca materna y fetal fueron monitorizadas al inicio del tratamiento y cada 15 minutos durante las primeras dos horas y luego cada 8 horas. Se analizó el flujo sanguíneo de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal. Se midieron los índices de pulsatilidad (IP), índice de resistencia (IR) y relación de flujo sistólico / diastólica (RS/D) de cada arteria. Las mediciones Doppler se realizaron utilizando un ecógrafo Doppler color General Electric® Logiq Pro 3 en tiempo real, con un transductor abdominal de 3,5 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas con el feto en apnea y en ausencia de movimientos fetales. La evaluación de cada paciente se realizó por un mínimo de 20 min, dependiendo de la posición y los movimientos fetales por un solo investigador. La presión arterial y la frecuencia cardíaca materna y fetal fueron monitorizadas al inicio del tratamiento y cada 15 minutos durante las primeras dos horas y luego cada 8 horas.

Las arterias uterinas fueron identificadas en una visualización longitudinal de las caras laterales del útero con la paciente reclinada. En esa posición, demostró la bifurcación de la arteria iliaca común. La medición se realizó en el punto donde la arteria uterina y la iliaca externa parecen cruzarse. En ese punto, se midieron los índices Doppler de ambas arterias uterinas y se calculó el promedio de los dos vasos.

Las mediciones Doppler de la arteria umbilical se calcularon con el promedio de 3 mediciones obtenidas de la porción libre flotante del cordón umbilical, tomando en cuenta que la porción estudiada no se encontrara demasiado cerca del feto o la placenta. Para las mediciones de la arteria cerebral media fetal, se realizó una visión axial de la cabeza fetal al nivel de los pedúnculos cerebelosos y se visualizó el polígono de Willis, realizándose las mediciones a 1 centímetro del origen de la arteria cerebral media fetal. El ángulo entre la emisión de ondas ecográficas y la dirección del flujo sanguíneo fue siempre < 30°.

Los efectos adversos (taquicardia, calorones, cefalea, edema periférico, dolor torácico, náuseas, vómitos) de las pacientes fueron evaluados durante el tratamiento y 24 horas después del cese del uso de la nifedipina.

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar. Se utilizó la prueba T de Student para muestras relacionadas para comparar los valores de presión arterial materna, frecuencia cardíaca fetal y en cada una de las mediciones Doppler de los vasos luego del tratamiento con nifedipina oral con los valores iniciales. Se consideró  $P < 0,05$  como estadísticamente significativa.

**RESULTADOS**

Se seleccionaron 50 pacientes con diagnóstico de parto pretérmino que cumplieron los criterios de inclusión. La edad materna promedio al inicio del estudio fue de  $26,9 \pm 6,9$  años y la edad gestacional promedio fue de  $30,3 \pm 2,6$  semanas. La duración promedio del tratamiento fue de  $4,8 \pm 1,5$  días. Las características hemodinámicas antes y después del tratamiento se presentan en el Cuadro 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de la frecuencia cardíaca materna, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca fetal antes y después del tratamiento con nifedipina oral ( $P = ns$ ).

En el Cuadro 2 se muestran los promedios de las mediciones hemodinámicas con ecografía Doppler antes y después del tratamiento con nifedipina oral en las pacientes. Al analizar las mediciones de las arterias uterinas se observó que el IP ( $0,848 \pm 0,055$  comparado con  $0,849 \pm 0,055$ ), IR ( $0,498 \pm 0,052$  comparado con  $0,475 \pm 0,058$ ) y RS/D ( $2,156 \pm 0,221$  comparado con  $2,148 \pm 0,216$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos períodos de medición ( $P = ns$ ). Con respecto a la arteria umbilical se observó una leve disminución luego del tratamiento con nifedipina oral en los valores del IP ( $1,007 \pm 0,068$  comparado con  $0,992 \pm 0,058$ ), IR ( $0,642 \pm 0,050$  comparado con  $0,622 \pm 0,051$ ) y RS/D ( $2,677 \pm 0,105$  comparado con  $2,676 \pm 0,149$ ) pero estas diferencias no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $P = ns$ ). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de la arteria cerebral media fetal (IP  $1,813 \pm 0,149$  comparado con  $1,786 \pm 0,177$ ; IR  $0,751 \pm 0,061$  comparado con  $0,749 \pm 0,065$  y RS/D  $4,235 \pm 0,436$  comparado con  $4,259 \pm 0,412$ ;  $p = ns$ ).

Los efectos adversos relacionados al uso de nifedipina oral fueron calorones en 9 pacientes (18 %), cefalea en 8 pacientes (16 %) y náuseas en 3 pacientes (6 %). Ninguna paciente presentó taquicardia o hipotensión.

Cuadro 1  
Variables hemodinámicas

	Antes del tratamiento (n = 50)	Después del tratamiento (n = 50)	P
Frecuencia cardíaca materna, latidos x min	77,4 ± 4,5	78,9 ± 4,2	ns
Presión arterial sistólica, mmHg	104,9 ± 6,5	105,1 ± 5,9	ns
Presión arterial diastólica, mmHg	73,9 ± 7,7	74,9 ± 7,1	ns
Frecuencia cardíaca fetal, latidos x min	137,5 ± 8,5	139,6 ± 6,6	ns

Cuadro 2  
Mediciones Doppler antes y después  
del tratamiento con nitroglicerina transdérmica

	Antes del tratamiento (n = 50)	Después del tratamiento (n = 50)	P
Arteria uterina			
Índice de pulsatilidad	0,848 ± 0,055	0,849 ± 0,055	ns
Índice de resistencia	0,498 ± 0,052	0,475 ± 0,058	ns
Relación de flujo S/D	2,156 ± 0,221	2,148 ± 0,216	ns
Arteria umbilical			
Índice de pulsatilidad	1,007 ± 0,068	0,992 ± 0,058	ns
Índice de resistencia	0,642 ± 0,050	0,622 ± 0,051	ns
Relación de flujo S/D	2,677 ± 0,105	2,676 ± 0,149	ns
Arteria cerebral media fetal			
Índice de pulsatilidad	1,813 ± 0,149	1,796 ± 0,177	ns
Índice de resistencia	0,751 ± 0,061	0,749 ± 0,065	ns
Relación de flujo S/D	4,235 ± 0,436	4,259 ± 0,412	ns

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación demuestran que el tratamiento con nifedipina oral no produce modificaciones en las mediciones Doppler de la arteria uterina, umbilical y cerebral media fetal en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

Los tocolíticos que han sido más estudiados son los betamiméticos, los cuales han demostrado ser efectivos en retrasar el parto por 7 días, aunque se desconoce su impacto sobre la mortalidad perinatal (15). Estos tienen una alta frecuencia de efectos adversos maternos poco placenteros, los cuales algunas veces pueden ser severos (incluyendo taquicardia, hipotensión y temblores). En la selección de un fármaco apropiado, el perfil de efectos adversos es una consideración importante. Los efectos adversos maternos pueden ser fácilmente valorados por el examen clínico. Los efectos adversos fetales son menos aparentes debido a que se requiere el uso de modalidades diagnósticas adicionales.

En la presente investigación el uso de la nifedipina oral no se asoció con modificaciones significativas en la presión arterial sistólica o diastólica después de  $4,8 \pm 1,5$  días de su uso. El IP, IR y RS/D de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal no presentaron cambios antes y después del tratamiento. Estos resultados son diferentes a los reportados por Guclu y col. (16) quienes reportaron una disminución significativa del IP de las arterias uterinas y cerebral media fetal a las 24 y 48 horas de tratamiento. En

un estudio previo del uso de nifedipina oral hasta una dosis máxima de 40 mg en la primera hora no se asoció con ningún efecto adverso cardiovascular materno o fetal (17).

A diferencia de esta investigación, Guclu y col. (16) reportaron una disminución en el IR de este vaso después de más de 24 horas del uso de la nifedipina oral. La reducción del IR de la arteria cerebral media fetal puede ser explicada por la farmacodinamia y farmacocinética de la nifedipina misma. La duración del uso de la nifedipina parece representar un papel importante sobre los efectos del IR de la arteria cerebral media, dado que en estudios previos no se observaron cambios en intervalos iguales a 5 horas (17,18). La capacidad de la droga para atravesar la barrera placentaria es bien conocida (19). Además, el fármaco actúa inhibiendo la entrada de calcio al miocito mediante el bloqueo de los canales de la membrana, llevando a disminución del tono del músculo vascular liso que puede resultar en una reducción de la resistencia de la arteria (20).

Existen preocupaciones sobre los riesgos teóricos de la hipotensión materna y la hipoperfusión placentaria resultante del uso de la nifedipina oral. Se han encontrado resultados controversiales con relación a los efectos de la nifedipina sobre el flujo sanguíneo uterino, con efectos negativos sobre la perfusión placentaria y la oxigenación fetal confirmado por algunos experimentos en animales, pero no reportados por otros (21,22). Pirhonen y col. (23) encontraron que una dosis de 20 mg de nifedipina

oral disminuía en forma significativa la RS/D de la arteria uterina sin cambios significativos en las ondas de las arterias arcuatas. La arteria umbilical ha sido evaluada por varios investigadores. Puzey y col. (24) encontraron una reducción transitoria significativa en el IP de la arteria umbilical después de 15 minutos y que regresaba a los valores iniciales a los 90 minutos. Moretti y col. (25) no encontraron diferencias en los efectos de la nifedipina oral sobre la aorta fetal, arteria carótida interna, arteria umbilical y flujo sanguíneo útero-placentario en pacientes con preeclampsia. Otros estudios que utilizaron Doppler en este punto (2,5 a 5 horas después de la administración de nifedipina) no lograron demostrar ningún cambio significativo en las ondas Doppler de la arteria umbilical (18,19).

A diferencia de estudios previos, esta investigación no encontró alteraciones en el IP de las arterias uterinas ni en la arteria umbilical. Mari y col. (18) evaluaron las circulaciones arteriales cerebral, renal y central no encontrando alteración de las mediciones Doppler después del uso de nifedipina oral. Estas diferencias pueden ser debidas a los diferentes tiempos de medición en los diferentes estudios, debido a que Guclu y col. (16) examinaron los índices Doppler cada 12 horas hasta las primeras 48 horas del inicio de la administración de la nifedipina oral. Con respecto a la frecuencia cardíaca materna, solo Puzey y col. (24) reportaron un incremento transitorio en la frecuencia cardíaca materna que se normalizó a los 45 minutos.

Los estudios comparativos en pacientes que reciben nifedipina o simpaticomiméticos indican que los cambios cardiovasculares fetales son más aparentes en los últimos. García-Velasco y col. (19) no encontraron diferencias en las ondas de la arteria umbilical entre pacientes que recibían ritodrina y nifedipina. Sin embargo, otros investigadores han demostrado que la ritodrina aumenta el flujo sanguíneo en la aorta fetal y el trabajo cardíaco del lado izquierdo (26). El incremento de la presión arterial, asociado a la redistribución y aumento del flujo sanguíneo cerebral, se considera como la posible explicación de las altas tasas de hemorragia intracraneal observada en recién nacidos pretérminos que recibieron ritodrina (26).

Los datos de estudios previos y los resultados de la presente investigación demuestran varios puntos importantes. En las embarazadas sin co-morbilidades asociadas, el uso de nifedipina oral como tocolítico es generalmente bien tolerado por la madre. No se observan cambios en el flujo sanguíneo arterial en la mayoría de los lechos vasculares fetales. La presión arterial sistólica y diastólica materna no sufre modificaciones. Sin embargo, debe considerarse

que estos hallazgos pueden generalizarse solo a las pacientes que no presentan modificaciones en los signos vitales.

Se concluye que el uso de nifedipina oral como tocolítico no produce modificaciones en la evaluación Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazadas con amenaza de parto pretérmino.

## REFERENCIAS

1. Aarnoudse-Moens C, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever J, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124:717-728.
2. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez: resultados perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006;66:213-218.
3. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Deligeoroglou E, Creatsas G. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:118-122.
4. Mercer B, Goldenberg R, Moawad A, Meis P, Iams J, Das A, et al. The preterm prediction study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1216-1221.
5. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: The role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:675-686.
6. Honest H, Forbes C, Durée K, Norman G, Duffy S, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-627.
7. Sayin N, Varol F, Balkanli-Kaplan P, Sayin M. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J Perinat Med*. 2004;32:220-224.
8. Tan T, Devendra K, Tan L, Tan H. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A systematic review. *Singapore Med J*. 2006;47:361-366.
9. Nassar A, Aoun J, Usta I. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: A review. *Am J Perinatol*. 2011;28:57-66.
10. Papatsonis D, van Geijn H, Bleker O, Adèr H, Dekker G. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82:5-10.
11. Torres-Cepeda D, Guerra-Velásquez M, Reyna-Villasmil E, Colmenares-Vega M, Delgado-Delgado

- O, Mejía-Montilla J, et al. Tocólisis con clorhidrato de isoxuprina o nifedipina en la amenaza de parto pretérmino. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010;70:11-17.
12. King J, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
  13. Cararach V, Palacio M, Martínez S, Deulofeu P, Sánchez M, Cobo T, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:204-208.
  14. Simhan H, Caritis S. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med.* 2007;357:477-487.
  15. Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006395.
  16. Guclu S, Gol M, Saygili U, Demir N, Sezer O, Baschat A. Nifedipine therapy for preterm labor: Effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:403-408.
  17. Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat A. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:761-765.
  18. Mari G, Kirshon B, Moise K, Lee W, Cotton D. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1514-1518.
  19. García-Velasco J, González González A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;61:239-244.
  20. Wilcox C, Nassar N, Roberts C. Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: A systematic review. *BJOG.* 2011;118:423-428.
  21. Lyell D, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin M, Chitkara U, et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:61-67.
  22. Khan K, Zamora J, Lamont R, Van Geijn H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: A systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1030-1038.
  23. Pirhonen J, Erkkola R, Ekblad U, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: Nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol.* 1990;76:807-811.
  24. Puzey M, Ackovic K, Lindow S, Gonin R. The effect of nifedipine on fetal umbilical artery Doppler waveforms in pregnancies complicated by hypertension. *S Afr Med J.* 1991;79:192-194.
  25. Moretti M, Fairlie F, Akl S, Khoury A, Sibai B. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1844-1848.
  26. Van De Water M, Kessel E, De Kleine M, Oei S. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: A randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:340-345.

Correspondencia a: Hospital Central "Dr. Urquinaona".  
 Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia,  
 Venezuela.  
 Teléfono: 584162605233.  
 E-mail: sippenbauch@gmail.com